

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/JP2003/003249



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT 13 SEP 2004

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 01P00111WO	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP2003/003249	International filing date (day/month/year) 18 March 2003 (18.03.2003)	Priority date (day/month/year) 18 March 2002 (18.03.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 501/50, 277/40, 277/46, 277/56, 519/06, A61K 31/546, A61P 31/04		
Applicant SHIONOGI & CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 11 August 2003 (11.08.2003)	Date of completion of this report 14 January 2004 (14.01.2004)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP2003/003249

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/03249

## IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

The present application relates to the following groups of inventions.

- (1) Cephem compounds and medicinal composition having such a compound as an active ingredient, described in claims 1-13
- (2) Thiazole derivatives described in claims 24-26

The groups of inventions of the above (1) and (2) have only one common feature in which either of the groups relates to compounds having an acetic acid derivative part structure that has (a) a 2-amino-5-substituted 4-thiazolyl group and (b) a substituted alkylene oxime group having a carboxyl group at its terminal. However, such a part structure is described as a substituent for nitrogen in the seventh position of a cephem compound in document 1 (Journal of Antibiotics, 1992, Vol. 45, No. 4, pages 485-499) and document 2 (US, 4788185, A). Accordingly, the above-mentioned feature cannot be a special technical feature in comparison with the conventional technologies, and so groups (1) and (2) are not considered to be so linked as to form a single general inventive concept.

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. \_\_\_\_\_

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/03249

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	3, 6, 9, 11-21	YES
	Claims	1-2, 4-5, 7-8, 10, 22-26	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-26	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-26	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

The following documents are cited in the ISR:

Document 1: Journal of Antibiotics, 1992, Vol. 45, No. 4, pages 485-499

Document 2: US, 4788185, A

Document 3: EP, 0055465, A2

Document 4: US, 5585485, A

Document 5: US, 4692516, A

Document 6: JP, 59-130294, A

Document 7: US, 4525473, A

Documents 1 and 2, which concern cephem antibacterial agents, describe cephem compounds (1) whose amino group bonded in the seventh position is acylated with an acetic acid derivative having (a) a 2-amino-5-halo-4-thiazolyl group and (b) a methyl-group substituted alkylene oxime group having a carboxyl group at its terminal, and (2) that have a cationized heterocycle substituted methylene bonded in the third position.

Document 3 describes the compounds represented by the general formula described in claim 24 with a halogen for X in the formula, as an intermediate to acylate the amino group bonded to cephem compounds in their seventh position. Accordingly, the compounds described in claims 1, 2, 4, 5, 7, 8 and 10, the medicinal drugs described in claims 22 and 23, and the acetic acid derivatives described in claims 24-26 do not appear to be novel or to involve an inventive step in accordance with PCT Article 33 (2) and (3).

On the other hand the compounds described in claims 3, 6, 9 and 11-21 are not described in the documents cited in the ISR, and so appear to be novel in accordance with PCT Article 33 (2).

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/03249

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of : V

Document 2, however, suggests that cephem compounds with an S atom in the parent nucleus replaced with an O atom can similarly be used as an antibacterial agent. Accordingly, the compounds with T in the general formula replaced with O as described in claim 3 are also obvious to a person skilled in the art.

In addition, documents 5 and 6, which describe compounds having structures similar to those of the above-mentioned compounds described in documents 1 and 2, suggest structures which differ in respect of their parts corresponding to groups Z and A in the general formula described in claim 1, including those specified in claims 6, 9 and 11-21. Similarly, documents 4 and 7 suggest structures which differ in respect of their part corresponding to group Z in the general formula described in claim 1, including those specified in claims 6, 9 and 11-21. To produce the compounds described in claims 6, 9 and 11-21 would have been obvious to a person skilled in the art when trying to obtain new cephem compounds based on the descriptions in those documents. The specification describes the results of comparison with compounds having no other substituent than an amino group in the thiazole ring. However, because the cephem compounds represented by the general formula (I) with a substituent in the thiazole ring are described in documents 1 and 2, and so are publicly known, it is considered based only on the comparison in the above-mentioned respect that the compounds described in the claims would not have exerted significant effects that could not have been expected by a person skilled in the art in view of the documents cited in the ISR.

Accordingly, the compounds described in claims 3, 6, 9 and 11-21 do not appear to involve an inventive step in accordance with PCT Article 33 (3).

13 SEP 2004

## 特 許 協 力 条 約

PCT

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 03 FEB 2004

WIPO PCT

出願人又は代理人 の書類記号 01P00111WO	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP03/03249	国際出願日 (日.月.年) 18.03.03	優先日 (日.月.年) 18.03.02
国際特許分類(IPC) Int. Cl <sup>7</sup> C07D501/50, 277/40, 277/46, 277/56, 519/ 06, A61K31/546, A61P31/04		
出願人(氏名又は名称) 塩野義製薬株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。

☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

I ☒ 国際予備審査報告の基礎II ☐ 優先権III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成IV ☒ 発明の単一性の欠如V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明VI ☐ ある種の引用文献VII ☐ 国際出願の不備VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 11.08.03	国際予備審査報告を作成した日 14.01.04		
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区鍛冶が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 齋藤 恵	4P	9164
電話番号 03-3581-1101 内線 3490			

様式PCT/IPEA/409(表紙)(1998年7月)

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- |                                     |         |        |                      |
|-------------------------------------|---------|--------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書        | 第 _____ | ページ、   | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 明細書        | 第 _____ | ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書        | 第 _____ | ページ、   | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面         | 第 _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 図面         | 第 _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面         | 第 _____ | ページ/図、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、   | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、   | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)という翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)という国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3という翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

## IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☐ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2 ☒ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。

本国際出願は、次の発明群に関するものである。

- (1) 請求項1-13に記載されたセフェム系化合物およびこれを有効成分とする医薬組成物
- (2) 請求の範囲24-26に記載されたチアゾール誘導体

上記(1)の発明群と(2)の発明群とは、2-アミノ-5-置換4-チアゾリル基と末端にカルボキシル基を有する置換アルキレンオキシム基を有する酢酸誘導体部分構造をもつ化合物に関するものであるという点でのみ共通している。しかし、このような部分構造は、セフェム系化合物の7-位窒素の置換基として、すでに、文献1/Journal of Antibiotics, 1992, Vol.45, No.4, p.485-499や、文献2/US 4788185 Aに記載されている。したがって、上記特徴は、従来技術に対して、特別の技術的特徴とはなりえず、(1)と(2)は、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとはいえない。

4. したがって、この国際予備審査報告書を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

☒ すべての部分

☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ に関する部分



## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

## 新規性(N)

請求の範囲	3, 6, 9, 11-21	有
請求の範囲	1-2, 4-5, 7-8, 10, 22-26	無

## 進歩性(IS)

請求の範囲		有
請求の範囲	1-26	無

## 産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲	1-26	有
請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

国際調査報告には、以下の文献が示されている。

- 文献1 / Journal of Antibiotics, 1992, Vol.45, No.4, p.485-499  
 文献2 / US 4788185 A  
 文献3 / EP 0055465 A2  
 文献4 / US 5585485 A  
 文献5 / US 4692516 A  
 文献6 / JP 59-130294 A  
 文献7 / US 4525473 A

文献1、2は、セフェム系抗菌剤に関する文献であって、これらには、セフェム系化合物の7-位に結合したアミノ基が、2-アミノ-5-ハロ-4-チアゾリル基と末端にカルボキシル基を有するメチル基置換アルキレンオキシム基とを有する酢酸誘導体でアシル化され、また、3-位にカチオン化複素環置換メチレンが結合したものが記載されている。また、文献3には、セフェム系化合物の7-位に結合したアミノ基をアシル化するための中間体として、請求の範囲24に記載された化合物の一般式における、Xがハロゲンである化合物が記載されている。したがって、請求の範囲1-2, 4-5, 7-8, 10に記載された化合物、請求の範囲22-23に記載された医薬、請求の範囲24-26に記載された酢酸誘導体は、PCT第33条(2)および(3)に規定する新規性および進歩性を有さない。

一方、請求の範囲3, 6, 9, 11-21に記載された化合物は、国際調査報告に示された文献には記載されていないから、PCT第33条(2)に規定する新規性を有している。

(続きあり)

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

## 第 V 欄の続き

しかし、文献2には、セフェム系化合物の母核のS原子をO原子に変換した化合物も、同様に抗菌剤として使用可能であることが示唆されている。したがって、請求の範囲3のように、一般式中のTがOである化合物も、当業者に自明である。

さらに、文献1, 2に記載された上記化合物と類似の構造を有する化合物が記載されている文献5, 6は、請求の範囲1に記載の一般式における基Zに相当する部分およびAに相当する部分に関して、請求の範囲6, 9, 11-21に特定されたものを含む多様な構造を示唆している。また、同様に、文献4, 7は、請求の範囲1に記載の一般式における基Zに関し、請求の範囲6, 9, 11-21に特定されたものを含む多様な構造を示唆している。これら文献の記載にもとづいて、さらなる新規なセフェム系化合物を得ようとする当業者には請求の範囲6, 9, 11-21に記載された化合物を製造してみることは、自明である。明細書には、チアゾール環上に、アミノ基以外の置換基を有さない化合物との比較結果が示されているが、チアゾール環上に置換基を有し、一般式(I)で表されるセフェム化合物は、文献1, 2に記載され、すでに公知であるから、この点の比較のみで、請求の範囲に記載された化合物が国際調査報告に示された文献から当業者が予測しえない顕著な効果を奏すると判断することはできない。

したがって、請求の範囲3, 6, 9, 11-21に記載された化合物は、PCT第33条(3)に規定する進歩性を有していない。